

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-7-14

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА С COVID-19

И.Г. Ким^{1, 2}, М.А. Лысенко^{2, 3}, Н.Ф. Фролова^{2, 4}, Л.Ю. Артюхина², Т.А. Бурулева²,
А.М. Никитина^{1, 2}, В.Е. Виноградов², Е.В. Володина¹, В.И. Червинко^{1, 2, 5}, Е.В. Крюков⁶,
М.Л. Зубкин^{1, 2, 5}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В период эпидемических вспышек COVID-19 терапия нейтрализующими моноклональными антителами (mAbs) особенно актуальна у пациентов с повышенным риском тяжелого течения болезни, к которым относят реципиентов почечного трансплантата (РПТ). **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность нейтрализующих mAbs у РПТ с легким и средне-тяжелым течением COVID-19. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 99 РПТ, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19 в период с 1 сентября по 31 декабря 2021 г. Возраст пациентов составил $52,0 \pm 11,5$ года ($M - 47,5\%$). В качестве mAbs применяли комбинированный препарат бамланевимаб/этесевимаб в дозе 700/1400 мг. Для оценки эффективности терапии mAbs были выделены 2 группы пациентов. Группу 1 составили 33 РПТ, получавшие mAb в качестве одного из компонентов терапии, группу 2 – 66 пациентов, у которых mAbs не использовали. За конечную точку наблюдения принимали выписку пациента из стационара либо летальный исход. **Результаты.** В группе 1 после применения mAb реже, чем в контрольной группе, наблюдалось прогрессирование легочного процесса с трансформацией КТ 1–2 в КТ 3–4 (9,1% против 30,3 соответственно, $p < 0,01$). РПТ группы 1 значительно различались от группы 2 более низкой потребностью лечения в ОРИТ и переводе на ИВЛ (6,1% против 27,3 и 3% против 19,8 соответственно). При этом группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, индексу коморбидности Charlson и сроку после ТП к началу заболевания и по исходным на момент госпитализации биохимическим параметрам крови. Только показатели СРБ и фибриногена оказались выше у больных без терапии mAbs, которых госпитализировали в более поздние сроки от начала болезни ($7,7 \pm 3,2$ сут против $4,6 \pm 1,6$ в группе 1, $p < 0,001$). Частота назначения других видов терапии в сравниваемых группах не различалась. Применение mAbs достоверно снизило летальность с 19,7% у РПТ в группе 2 до 3% в группе 1, не оказывая негативного влияния на функцию трансплантата. **Заключение.** Терапия mAbs, применяемая в ранние сроки COVID-19 у РПТ, безопасна, препятствует развитию тяжелого течения болезни и снижает частоту неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: реципиенты почечного трансплантата, COVID-19, нейтрализующие моноклональные антитела.

Для корреспонденции: Ким Ирина Гиховна. Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел. (916) 224-53-82. E-mail: kig21@rambler.ru

Corresponding author: Irina Kim. Address: 10, Admirala Makarova str., Moscow, 125212, Russian Federation.
Phone: (916) 224-53-82. E-mail: kig21@rambler.ru

EXPERIENCE IN THE USE OF NEUTRALIZING MONOCLONAL ANTIBODIES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH COVID-19

I.G. Kim^{1, 2}, M.A. Lysenko^{2, 3}, N.F. Frolova^{2, 4}, L.Yu. Artyukhina², T.A. Buruleva²,
A.M. Nikitina^{1, 2}, V.E. Vinogradov², E.V. Volodina¹, V.I. Chervinko^{1, 2, 5}, E.V. Kryukov⁶,
M.L. Zubkin^{1, 2, 5}

¹ Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁵ Branch of the Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁶ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Therapy with neutralizing monoclonal antibodies (mAbs) is particularly relevant during COVID-19 outbreaks in patients at high risk of severe disease, including kidney transplant recipients (KTRs). **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of neutralizing mAbs in KTRs with mild to moderate COVID-19. **Materials and methods.** The retrospective study included 99 KTRs who received inpatient treatment for COVID-19 between September 1 and December 31, 2021. Patients were 52.0 ± 11.5 years old (M, 47.5%). Bamlanivimab/etesevimab combination drug at a dose of 700/1400 mg was used as mAbs. To evaluate the efficacy of mAbs therapy, two groups of patients were identified. Group 1 consisted of 33 KTRs who received mAbs as one of the therapy components, while group 2 consisted of 66 patients who received no mAbs. Discharge from the hospital or death was considered as the endpoint of follow-up. **Results.** In group 1, after the use of mAb, progression of pulmonary process was observed less frequently than in the control group with CT1-2 transformation to CT3-4 (9.1% vs. 30.3%, respectively, $p < 0.01$). Group 1 KTRs differed significantly from group 2 – lower need for ICU and ventilator care (6.1% vs. 27.3% and 3% vs. 19.8%, respectively). The groups were comparable by sex, age, body mass index, Charlson Comorbidity Index (CCI) and time after kidney transplant (KTx) at the onset of the disease and by baseline blood biochemistry parameter values at the time of hospitalization. Only C-reactive protein (CRP) and fibrinogen values were higher in the non-mAbs patients who were hospitalized later in the course of the disease (7.7 ± 3.2 days versus 4.6 ± 1.6 days in group 1, $p < 0.001$). The frequency of prescription of other therapies did not differ between the compared groups. Use of mAbs significantly reduced mortality from 19.7% in KTRs in group 2 to 3% in group 1 without adverse effect on graft function. **Conclusion.** The use of mAbs therapy in the early stages of COVID-19 in KTRs is safe, it prevents severe COVID-19, and reduces the incidence of adverse outcomes.

Keywords: kidney transplant recipients, COVID-19, neutralizing monoclonal antibodies.

Стремительное распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), быстро достигшее масштабов пандемии с тяжелыми последствиями [1], побудило международное медицинское научное сообщество к интенсивным исследованиям, направленным на поиск эффективных подходов к лечению. В беспрецедентно сжатые сроки были разработаны и внедрены в клиническую практику различные варианты лечебных [2–6] и профилактических мероприятий против SARS-CoV-2-инфекции, многие из которых, по данным 3-й фазы клинических испытаний, продемонстрировали высокую эффективность [7–10]. С учетом накопленного за время пандемии клинического опыта, свидетельствующего о нередких случаях тяжелого течения заболевания, большой интерес вызывают терапевтические возможности нейтрализующих моноклональных антител – рекомбинантных иммуноглобулинов, получен-

ных из В-клеток выздоравливающих пациентов или гуманизированных мышей [11].

Уже в ноябре 2020 года Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США были разрешены первые моноклональные антитела (mAbs) для экстренного применения у пациентов с легким и средне-тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции на догоспитальном этапе [12, 13]. К настоящему времени число одобренных для лечения и профилактики COVID-19 mAbs неуклонно растет, еще больше препаратов находится в стадии разработки или клинических испытаний [14]. Основным механизмом действия нейтрализующих моноклональных антител класса IgG1 направлен на блокаду разных эпитопов рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного spike (S) белка SARS-CoV-2, препятствующую его взаимодействию с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на

клетках-мишенях и предотвращающую, таким образом, проникновение в них вируса. В лечебных целях mAbs применяют как в виде монотерапии (регдивимаб, сотровимаб и др.), так и в комбинированных формах (бамланивимаб/этесевимаб, казиривимаб/имдевимаб, AZD8895/AZD1061 и др.).

На основании опыта использования mAbs у больных ВИЧ-инфекцией, при которой аналогично COVID-19 наблюдается высокая частота мутаций вируса, было высказано предположение о том, что комбинация моноклональных антител, связывающих неперекрывающиеся эпитопы в S-белке SARS-CoV-2, уменьшает вероятность одновременной неэффективности отдельных антител, составляющих подобные антительные «коктейли». Так, профилактическое и терапевтическое использование комбинации казиривимаб/имдевимаб, протестированное на животных и подтвержденное в клинической практике, позволяет сохранить нейтрализующую способность при многих известных мутациях в S-белке, уменьшая степень виремии, а также частоту и тяжесть легочного поражения по сравнению с плацебо [15–18]. С учетом этих данных применение mAbs особенно актуально для лечения пациентов с повышенным риском тяжелого течения болезни с неблагоприятным исходом, к которым относят реципиентов почечного трансплантата [19–21].

Результаты одного из первых исследований по применению mAbs у 25 реципиентов трансплантатов солидных органов с COVID-19 показали, что ни в одном случае не было отмечено ухудшение состояния и не потребовалось стационарное лечение [22]. В другом наблюдении после назначения сотровимаба прогрессирование COVID-19 наблюдалось только у 1 из 51 реципиента, смертельных исходов не было [23]. Применение бамланивимаба и казиривимаба/имдевимаба у пациентов после трансплантации солидных органов с легким и средне-тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции также снижало частоту госпитализаций по сравнению с реципиентами, не получавшими mAbs (15,3% vs 8,7 соответственно), однако различия не достигали статистической значимости. Как и в приведенных выше работах, в исследуемой группе, в отличие от контрольной, фатальных исходов не наблюдали [24]. Принимая во внимание отсутствие до настоящего времени подобных исследований в отечественной практике, целесообразно оценить результаты терапии mAbs в российской популяции реципиентов почечного трансплантата, которая благодаря инициированному Департаментом здравоохранения города Москвы проекту по применению mAbs в наиболее уязвимых группах пациентов с недавнего времени введена в схемы лечения SARS-CoV-2-инфекции у пациентов после трансплантации почки (ТП).

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности нейтрализующих моноклональных антител при COVID-19 у РПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 99 РПТ, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции в период с 1 сентября по 31 декабря 2021 года в отделение нефрологии и патологии трансплантированной почки ГКБ № 52 г. Москвы, перепрофилированной на время пандемии для оказания медицинской помощи больным COVID-19. Возраст пациентов составил $52,0 \pm 11,5$ года ($M - 47,5\%$), срок после ТП на момент заболевания COVID-19 – $62,0 (28,0; 157,0)$ мес. Распределение больных в зависимости от характера основного заболевания, явившегося причиной терминальной стадии ХБП, представлено в табл. 1. Инфекцию SARS-CoV-2 верифицировали на основании идентификации РНК вируса в мазках из носо- и ротоглотки методом ПЦР и данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Дополнительным методом диагностики было определение антител классов IgM и IgG в крови к антигенам нового коронавируса. В исследование не включали пациентов с тяжелым течением COVID-19 (КТ3–4) на момент поступления.

В соответствии с международными рекомендациями [25] и временными рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава РФ [26, 27] у РПТ с подтвержденным диагнозом COVID-19 модифицировали поддерживающую иммуносупрессию: отменяли препараты микофеноловой кислоты, минимизировали ингибиторы кальциневрина, увеличивая при этом дозу предни-

Таблица 1

Причины терминальной стадии ХБП Causes of end-stage CKD

Нозология	Число больных	
	абс.	%
Хронический гломерулонефрит	48	48,5
Поликистоз почек	12	12,1
Системные заболевания	8	8,1
Сахарный диабет (1-й тип / 2-й тип)	7 (5/2)	7,1 (5,1/2,0)
Хронический пиелонефрит	6	6,1
Аномалия развития мочевой системы	4	4,0
Мочекаменная болезнь	3	3,0
Гипертоническая болезнь	2	2,0
Тромботическая микроангиопатия	1	1,0
Подагра	1	1,0
Ревматоидный артрит	1	1,0
Онкология	1	1,0
Нефропатия неясной этиологии	5	5,1
Всего	99	100

золон на 5–10 мг/сут от исходного уровня. Целевыми концентрациями циклоспорина в крови считали 30–50 нг/мл, такролимуса – 1,5–3 нг/мл.

Комплексная терапия COVID-19 включала противовирусные препараты и антикоагулянты.

У РПТ с ранней госпитализацией, не превышавшей 7 сут от начала заболевания, к базовой терапии добавляли нейтрализующие mAbs (комбинированный препарат бамланевимаб/этесевимаб в дозе 700/1400 мг). При проявлениях выраженной системной воспалительной реакции применяли моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов (IL6, реже IL1 β , IL17) или ингибиторы янус-киназы и/или дексаметазон. По показаниям назначали антибиотики, в/в иммуноглобулин, а также плазмообмен / инфузии плазмы.

Для оценки эффективности терапии mAbs были выделены 2 группы пациентов. Группу 1 составили 33 РПТ, получавшие mAbs в качестве одного из первых компонентов терапии COVID-19, в группу 2 (контрольная) были включены 66 пациентов, для лечения которых «коктейль» антител не использовали. В сравниваемых группах оценивали такие параметры, как возраст пациентов, срок после ТП на момент инфицирования SARS-CoV-2, время от начала COVID-19 до госпитализации, ее продолжительность, индекс массы тела (ИМТ), индекс коморбидности (ИК) по Charlson, характер динамики легочного поражения (по данным КТ), исходные лабораторные показатели и частоту применения другой иммуномодуляторной терапии. О функции почечного трансплантата судили по уровню креатинина в плазме крови.

За конечную точку наблюдения принимали выписку пациента из стационара либо летальный исход.

Статистический анализ

При нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывались средние значения, а в случаях их неправильного распределения – медиана. Сравнительный анализ средних показателей выполнялся с помощью Т-критерия Стьюдента. Ка-

тегориальные переменные выражались числом или процентом, и их различия оценивались методом χ^2 Пирсона. При сравнении переменных значимыми считали различия при $p < 0,05$. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 95 из 99 (96%) РПТ COVID-19 был диагностирован путем идентификации SARS-CoV-2 и только у 4 пациентов – на основании выявления антител класса IgM к антигену вируса при соответствующих клинико-лабораторных проявлениях заболевания. У всех пациентов по данным КТ органов грудной клетки констатировали характерную картину вирусной пневмонии. Исследуемая и контрольная группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, ИК и сроку после ТП к началу заболевания (табл. 2). Однако РПТ в группе 2, не получавшие лечения нейтрализующими антителами, были госпитализированы позже, чем больные в группе 1.

Большинство биохимических показателей крови, которые были исследованы при поступлении в стационар, в т. ч. концентрация креатинина, свидетельствующая о состоянии функции пересаженной почки, не различалось в сравниваемых группах. Исключение составили уровни СРБ и фибриногена, которые были достоверно выше у больных группы 2 (табл. 3).

Течение болезни оказалось более благоприятным у пациентов, получавших mAbs. Они имели более высокий уровень сатурации кислорода и реже нуждались в кислородной поддержке (табл. 4). В этой группе прогрессирование легочного процесса с трансформацией КТ 1–2 в КТ 3–4 наблюдалось только у 9,1% РПТ, в то время как у больных, которым нейтрализующие антитела не назначали, – почти в 1/3 случаев ($p < 0,01$).

Летальность в группе 1 составила 3% (1 из 33 РПТ), в группе 2 – 19,7% (13 из 66 пациентов), $p < 0,03$. Основной причиной смерти был ОРДС. При этом в группе 1 ОРДС развился у пациента с отягощенным анамнезом, который менее чем за месяц

Таблица 2

Сравнительная характеристика двух групп Comparative characteristics of the two groups

Параметры	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs–), n = 66	p
Пол (М)	14 (42,4%)	38 (57,6%)	НЗ
Возраст, лет, M \pm SD	50,9 \pm 10,9	52,5 \pm 11,8	НЗ
ИМТ, M \pm SD	25,5 \pm 5,5	24,9 \pm 5,9	НЗ
ИК, M \pm SD	3,8 \pm 1,7	4,2 \pm 1,9	НЗ
Срок после ТП, мес., Me (25%; 75%)	43,0 (21,5; 120,5)	93,5 (36,8; 163,0)	НЗ
Длительность болезни до госпитализации, сут, M \pm SD	4,6 \pm 1,6	7,7 \pm 3,2	0,001

до начала COVID-19 перенес острое гуморальное отторжение, купированное антикризисовой терапией с применением плазмаферезов, иммуноглобулина и ритуксимаба. В группе 2 у 6 из 12 РПТ ОРДС был отягощен ТЭЛА (1 чел.), сепсисом/СПОН (2 чел.) и геморрагическим синдромом (3 чел.); в 1 случае причиной фатального исхода была сердечно-легочная недостаточность.

Исследуемая и контрольная группы оказались сопоставимы по частоте назначения других иммунобиологических препаратов (табл. 5), что исключало возможность их влияния на результаты лечения mAbs. Терапевтический плазмообмен (ТПО) чаще применяли у больных, не получавших нейтрализующих антител.

Функция почечного трансплантата в сравниваемых группах не различалась как на этапе госпитализации, так и к концу наблюдения. У всех РПТ на фоне минимизации дозы ингибиторов кальциневрина концентрация креатинина в плазме крови снижалась: в группе 1 со $162,0 \pm 66,2$ мкмоль/л при поступлении в стационар до $133,2 \pm 46,0$ мкмоль/л на момент завершения лечения ($p < 0,01$), и в группе 2 – со $188,9 \pm 86,4$ до $151,1 \pm 82,8$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,01$).

Серьезных нежелательных явлений на фоне терапии нейтрализующими антителами не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

По общему признанию, РПТ, получающие постоянную иммуносупрессивную терапию для поддержа-

Таблица 3

Сравнение лабораторных показателей в анализируемых группах Comparison of laboratory parameters in the analyzed groups

Параметры	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs-), n = 66	p
Лейкоциты, 10^9 /л	$5,9 \pm 2,8$	$6,3 \pm 2,9$	НЗ
Лимфоциты, 10^9 /л	$1,0 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,5$	НЗ
Тромбоциты, 10^9 /л	$136,9 \pm 44,4$	$129,5 \pm 59,8$	НЗ
Креатинин, мкмоль/л	$162,0 \pm 66,2$	$188,9 \pm 86,4$	НЗ
АСТ, МЕ/л	$27,8 \pm 12,4$	$29,9 \pm 14,5$	НЗ
АЛТ, МЕ/л	$23,9 \pm 15,7$	$20,9 \pm 14,3$	НЗ
ЛДГ, МЕ/л	$272,5 \pm 102,4$	$274,6 \pm 104,3$	НЗ
Фибриноген, г/л	$5,0 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,6$	0,01
Д-димер, нг/мл	269,5 (155,3; 470,0)	234,0 (129,0; 514,5)	НЗ
СРБ, мг/л	18,2 (4,9; 46,5)	34,0 (10,4; 84,9)	0,02
Прокальцитонин, нг/мл	0,2 (0,1; 0,4)	0,4 (0,3; 1,1)	НЗ

Таблица 4

Сравнение результатов лечения в группах 1 и 2 Comparison of treatment outcomes in groups 1 and 2

Параметры	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs-), n = 66	p
Трансформация КТ 1–2 в КТ 3–4	3 (9,1%)	20 (30,3%)	0,01
SpO ₂ , %, M ± SD	$94,2 \pm 6,0$	$87,1 \pm 12,9$	0,003
Потребность в кислородной поддержке	6 (18,2%)	36 (54,5%)	0,001
ИВЛ	1 (3%)	13 (19,8%)	0,025
Частота перевода в ОРИТ	2 (6,1%)	18 (27,3%)	0,01
Продолжительность пребывания в стационаре, сут, M ± SD	$10,9 \pm 6,1$	$14,8 \pm 8,7$	0,03

Таблица 5

Сравнение частоты назначения иммуномодуляторов и ТПО Comparison of the frequency of prescription of immunomodulators and TPE

Терапия	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs-), n = 66	p
Блокаторы рецепторов ИЛ-6	30 (90,1%)	64 (97,0%)	НЗ
Дексаметазон	27 (81,8%)	55 (83,3%)	НЗ
Ингибиторы янус-киназ	20 (60,6%)	45 (68,2%)	НЗ
ТПО	5 (15,2%)	27 (40,9%)	0,01

ния функции пересаженного органа, характеризуются высокой частотой инфицирования SARS-CoV-2, склонностью к более тяжелому течению COVID-19 [23, 24, 29] и недостаточным ответом на вакцинопрофилактику даже при использовании усиленных доз вакцин [28–30]. Риск смерти, ассоциированной с COVID-19, в этой когорте больных возрастает вдвое по сравнению с пациентами без трансплантации после корректировки на возраст, индекс массы тела и сопутствующие заболевания [31]. В связи с вышесказанным препараты, способные тормозить прогрессирование болезни на ранних ее стадиях, в число которых входят нейтрализующие mAbs, рассматриваются в качестве приоритетных для лечения пациентов с прогностически неблагоприятным исходом новой коронавирусной инфекции.

По данным ряда исследований, применение mAbs у РПТ в первые 7 дней болезни снижает вирусную нагрузку, частоту тяжелого течения COVID-19, и соответственно, потребность в стационарном лечении [16, 32–35]. В частности, в исследовании А.Х. Wang et al. [36] терапия mAbs на амбулаторном этапе более чем в 2 раза уменьшала необходимость в госпитализации в сравнении с контрольной группой (14,5% против 30,8 соответственно). Авторы на основании количественного анализа, позволяющего оценить блокирующую активность анти-SARS-CoV-2 класса IgG, сравнили интенсивность пассивного иммунитета после введения бамланивимаба и казирививимаба/имдевимаба с естественным иммунитетом, формирующимся после COVID-19. Почти у всех РПТ, получавших mAbs, уровень активности этих антител достигал 90–100% в ранние сроки после их введения и оставался высоким в течение последующих 3 месяцев. В группе сравнения у подавляющего большинства пациентов активность нейтрализующих антител была низкой, как в раннем, так и в отдаленном периоде после COVID-19 (менее 49%), что, по-видимому, и было причиной более частого прогрессирования заболевания и необходимости госпитализации этих больных [36].

В отличие от указанных выше работ в настоящем исследовании результаты применения mAbs оценивали не у амбулаторных, а у стационарных РПТ. Мы, как и другие авторы, подтвердили позитивный эффект терапии нейтрализующими антителами против SARS-CoV-2 при назначении их в ранние сроки болезни. В группе 1 после применения бамланевимаба/этесевимаба статистически достоверно реже, чем у пациентов группы 2, наблюдалось нарастание распространенности легочного поражения, проявлявшееся трансформацией КТ 1–2 в КТ 3–4 (9,1% vs 30,3, $p < 0,01$). В исследуемой группе РПТ отличались более высоким уровнем сатурации кислорода, и соответственно, низкой потребностью в кислородной поддержке по сравнению с контрольной группой.

Как следствие в группе 1 после введения mAbs реже, чем у РПТ группы 2, возникала необходимость лечения в условиях ОРИТ и применения ИВЛ (6,1% против 27,3 соответственно, $p < 0,001$, и 3% против 19,8 соответственно, $p < 0,025$). При этом сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, ИК и сроку после ТП к началу заболевания COVID-19. Они также не различались по исходным на момент госпитализации биохимическим параметрам крови. Исключение составили показатели СРБ и фибриногена, которые оказались выше у больных без терапии mAbs. Наиболее вероятно, что это было связано с более поздней их госпитализацией от момента появления первых симптомов болезни ($7,7 \pm 3,2$ сут против $4,6 \pm 1,6$ в группе 1, $p < 0,001$), что исключало возможность использования нейтрализующих антител у этих РПТ в соответствии с критериями отбора для лечения. Указанное обстоятельство является безусловным ограничением нашего исследования. Тем не менее, принимая во внимание сопоставимость сравниваемых групп по основным клиническим параметрам и частоте назначения других иммуномодуляторных препаратов, мы полагаем, что раннее применение «коктейлей» антител у РПТ с COVID-19 эффективно. Терапия mAbs у этих пациентов была сопряжена с достоверно более низкой летальностью (3% в группе 1 против 19,7% в группе 2). Полученные данные согласуются с результатами недавно опубликованного метаанализа, включавшего 8 ретроспективных исследований [37]. При сравнении групп больных mAbs+ ($n = 313$) и mAbs– ($n = 617$) оказалось, что лечение нейтрализующими антителами ассоциировалось как со снижением риска развития тяжелого течения болезни (OR = 0,19, 95% ДИ: 0,08 до 0,42, $p < 0,0001$), так и смертности от COVID-19 (OR = 0,16, 95% ДИ: 0,06 до 0,45, $p = 0,0005$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия нейтрализующими моноклональными антителами, применяемая в ранние сроки COVID-19, демонстрирует благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность у РПТ. Своевременное назначение mAbs препятствует прогрессированию патологического процесса в легких, снижая частоту тяжелого течения и неблагоприятных исходов заболевания. Вместе с тем по мере накопления опыта применения препаратов этой группы в литературе все активнее обсуждается вопрос о возможных мутациях вируса на фоне лечения нейтрализующими антителами с риском рецидива болезни. Также безусловно интересна реальная эффективность анонсированного пролонгированного действия отдельных форм mAbs по предупреждению инфицирования SARS-CoV-2. Ответы на эти и ряд

других вопросов требуют дальнейших масштабных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020; 383 (19): 1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
3. Toniati P, Piva S, Cattalini M et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyper-inflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia. Italy. *Autoimmun Rev*. 2020; 19 (7): 102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
4. Fontana F, Alfano G, Mori G et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020; 20 (7): 1902–1906. doi: 10.1111/ajt.15935.
5. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020; 20 (7): 1800–1808. doi: 10.1111/ajt.15941.
6. Perez-Saez MJ, Blasco M, Redondo-Pachon D et al. Spanish Society of Nephrology COVID-19 Group. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant*. 2020; 20 (11): 3182–3190. doi: 10.1111/ajt.16192.
7. Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints / Pfizer. [Accessed 25 Nov 2020]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizerand-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>.
8. Promising interim results from clinical trial of NIH-Moderna COVID-19 Vaccine. In: National Institutes of Health (NIH). [Accessed 25 Nov 2020]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/promising-interim-results-clinical-trial-nih-moderna-covid-19-vaccine>.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397 (10275): 671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
10. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397 (10269): 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
11. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21: 382–393. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>.
12. Coronavirus (COVID-19) up-date: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. FDA news release, November 21, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
13. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. FDA. Available from: <https://www.fda.gov/media/143603/download> (2020).
14. Chigutsa E, O'Brien L, Ferguson-Sells L et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Neutralizing Antibodies Bamlanivimab and Etesevimab in Patients With Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 110 (5): 1302–1310. <https://doi.org/10.1002/cpt.2420>.
15. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton Th et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 238–251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
16. Baum A, Fulton BO, Wloga E et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*. 2020; 369 (6506): 1014–1018. doi: 10.1126/science.abd0831.
17. Baum A, Ajithdoss D, Copin R et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020; 370 (6520): 1110–1115. doi: 10.1126/science.abe2402.
18. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. Regeneron. Available from: <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf> (2020).
19. Marinak S, Tsiakas S, Korogiannou M et al. A systematic review of COVID-19 infection in kidney transplant recipients: a universal effort to preserve patients' lives and allografts. *J Clin Med*. 2020; 9: 2986. doi: 10.3390/jcm9092986.
20. Kremer D, Pieters TT, Verhaar MC et al. A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: lessons to be learned. *Am J Transplant*. 2021; 21: 3936–3945. doi: 10.1111/ajt.16742.
21. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021; 35: 100588. doi: 10.1016/j.tre.2020.100588.
22. Dhand A, Lobo SA, Wolfe K et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation*. 2021; 105 (7): e68–e69. doi: 10.1097/TP.0000000000003737.
23. Dhand A, Okumura K, Wolfe K et al. Sotrovimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022; 106 (7): e336–e337. doi: 10.1097/TP.0000000000004136.

24. Sarrell BA, Alissar KB, Chediak El et al. Monoclonal antibody treatment for COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24: e13759. doi: 10.1111/tid.13759.
25. ERA-EDTA WG Descartes expert opinion regarding the management of immunosuppressive medication for kidney transplant patients during the COVID-19 pandemic. Available from: <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/Expert-opinion-on-ISD-in-Covid-19>.
26. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава Российской Федерации (версия 12). Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 12 (21.09.2021 г.). [In Russ].
27. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава Российской Федерации (версия 13). Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 13 (14.10.2021 г.). [In Russ].
28. Azzi Y, Parides M, Alani O et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney International.* 2020; 98 (6): 1559–1567. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.004.2.
29. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020; 20 (11): 3140–3148. doi: 10.1111/ajt.16185.
30. Ким ИГ, Артюхина ЛЮ, Фролова НФ и др. SARS-CoV-2-инфекция у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* 2021; 23 (2): 174–184. Kim IG, Artyukhina LY, Frolova NF et al. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. *Nephrology and Dialysis.* 2021; 23 (2): 174–184. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-174-184.
31. Caillard S, Chavarot N, Francois H et al. French SOT COVID Registry: Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 2020; 21: 1295–1303. doi: 10.1111/ajt.16424.
32. Kamar N, Abravanel F, Marion O et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385: 661–662. doi: 10.1056/NEJMc2108861.
33. Hall VG, Ferreira VH, Ku T et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385 (13): 1244–1246. doi: 10.1056/NEJMc2111462.
34. Parker EPK, Desai Sh, Marti M et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *Lancet.* 2022; 10 (3): E326–E328. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00593-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00593-3).
35. Chen P, Nirula A, Heller B et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (3): 229–237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
36. Wang AX, Busque S, Kuo J et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Monoclonal Antibodies for the Treatment of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Kidney360.* 2021; 3 (1): 133–143. doi: 10.34067/KID.0005732021.
37. Yang M, Li A, Wang Y et al. Monoclonal antibody therapy improves severity and mortality of COVID-19 in organ transplant recipients: A meta-analysis. *Journal of Infection.* 2022; S0163-4453(22)00384-X. doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.027. Online ahead of print.

Статья поступила в редакцию 08.09.2022 г.
The article was submitted to the journal on 08.09.2022